

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****ZEPHYR****Système de valves endobronchiques**

Renouvellement d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 25 juin 2024

Faisant suite à l'examen du 4 juin 2024, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 25 juin 2024.

Demandeur : PULMONX INTERNATIONAL SARL (Suisse)**Fabricant** : PULMONX CORPORATION (Etats-Unis)Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).**L'essentiel**

Indication retenue	Traitement de l'emphysème pulmonaire sévère (BPCO de stade III) ou très sévère (BPCO de stade IV), hétérogène ou homogène, du lobe supérieur et/ou inférieur, chez des patients très distendus (VR > 175 %), avec une ventilation collatérale nulle à minimale, handicapés dans leur vie quotidienne (Score ≥ 2 au questionnaire modifié du <i>Medical Research Council</i>), sans comorbidités sévères et/ou instables, ayant bénéficié d'une réadaptation respiratoire, et sous traitement médical optimal
Service rendu (SR)	Suffisant
Comparateur retenu	Traitement médical optimal seul, prenant en compte l'exhaustivité des traitements pharmacologiques disponibles, l'oxygénothérapie, la réadaptation respiratoire, le sevrage tabagique et la ventilation non invasive.
Amélioration du Service rendu (ASR)	ASR de niveau III
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées

Par rapport à l'avis de la Commission du 26/02/2019, les données suivantes ont été analysées :

Données spécifiques :

- Une étude contrôlée randomisée (Buttery et al., 2023) comparant l'efficacité de la réduction du volume pulmonaire par voie endoscopique (RVPE) entre la chirurgie et les valves endobronchiques ZEPHYR à 1 an de suivi, chez 88 patients ;

- Une analyse post-hoc de l'étude LIBERATE (Dransfield et *al.*, 2020) concernant l'impact de la réduction de la distension sur la dyspnée, de l'activité et de l'état psychosocial chez 190 patients atteints de BPCO après une réduction bronchoscopique du volume pulmonaire à l'aide des valves ZEPHYR ;
- La publication de Eberhardt et *al.* (2021) rapportant des résultats de 93 patients concernant la sécurité (innocuité) et l'efficacité du traitement par la valve ZEPHYR de l'étude contrôlée randomisée multicentrique en ouvert, IMPACT, à 6 mois et 1 an de suivi ;
- Une revue systématique (Labarca et *al.*, 2019) évaluant l'efficacité et la sécurité des valves ZEPHYR chez des patients atteints d'emphysème sévère sans ventilation collatérale au travers de 5 ECR ;
- Une étude observationnelle multicentrique (Egenod et *al.*, 2023) évaluant l'impact de la procédure d'implantation de la valve ZEPHYR sur la fréquence des pneumothorax chez 96 patients avec un emphysème sévère ;
- Le rapport d'étude clinique et le protocole de l'étude post-inscription ZEPHYR rapportant des résultats intermédiaires concernant l'efficacité de la valve ZEPHYR, à 12 mois, chez 154 patients avec un emphysème (BPCO grade III et IV).

Éléments conditionnant le Service rendu (SR)

- **Spécifications techniques**
- **Modalités de prescription et d'utilisation**

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

La Commission recommande le maintien de l'article L.1151-1 du code de la santé publique pour l'encadrement de l'acte associé dans le cadre de l'arrêté du 17 avril 2024 limitant la pratique de l'acte de pose de valves et spirales intrabronchiques par endoscopie à certains établissements de santé.

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, la valve endobronchique ZEPHYR est IRM compatible sous conditions, décrites au [chapitre 5.2](#).

Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations avec notamment la transmission des résultats finaux de l'étude post-inscription ZEPHYR (NCT04517916).

Population cible

Au total, en l'absence de données épidémiologiques précises et sur avis d'expert, la population cible est estimée à 1 000 patients par an.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	4
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	5
3.4 Acte associé	6
4. Service rendu (SR)	6
4.1 Intérêt du produit	6
4.2 Intérêt de santé publique	26
4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)	27
5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)	27
5.1 Spécifications techniques minimales	27
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	27
6. Amélioration du Service rendu (ASR)	28
6.1 Comparateur retenu	28
6.2 Niveau d'ASR	28
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	29
8. Durée d'inscription proposée	29
9. Population cible	29
Annexes	31

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – juin 2024

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

1.2 Modèles et références

Description	Modèles	Références
Valve endobronchique ZEPHYR	4.0	EBV-TS-4.0
	4.0-LP	EBV-TS-4.0-LP
	5.5	EBV-TS-5.5
	5.5-LP	EBV-TS-5.5-LP

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

Une boîte contient un double emballage stérile incluant la valve endobronchique ZEPHYR ainsi que le système de chargeur ELS associé.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande de renouvellement d'inscription concerne l'indication suivante :

« *Traitement de l'emphysème pulmonaire sévère (BPCO de stade III) ou très sévère (BPCO de stade IV), hétérogène ou homogène, du lobe supérieur et/ou inférieur, chez des patients très distendus (VR > 175 %), avec une ventilation collatérale nulle à minimale, handicapés dans leur vie quotidienne (Score ≥ 2 au questionnaire modifié du Medical Research Council), sans comorbidités sévères et/ou instables, ayant bénéficié d'une réhabilitation respiratoire, et sous traitement médical optimal.* »

1.4.2 Comparateurs et ASR revendiqués

Indications	Comparateurs	ASR
Traitement de l'emphysème pulmonaire sévère et très sévère	Traitement médical optimal	III (amélioration modérée)
	Chirurgie de réduction du volume pulmonaire	II (amélioration importante)

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande de renouvellement d'inscription sur la LPPR pour la valve endobronchique ZEPHYR.

La valve endobronchique ZEPHYR a été évaluée pour la première fois par la Commission en 2018¹. L'arrêté relatif à sa prise en charge par l'Assurance Maladie n'a pas été publié.

¹ Avis de la Commission 12/06/2018 relatif à ZEPHYR, système de valves endobronchiques. HAS ; 2018. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_657485/avis-rapports?cid=c_657485 [consulté le 14/06/2024]

La dernière évaluation de la valve endobronchique ZEPHYR par la Commission date du 26 février 2019². Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté³ du 21/04/2020 (Journal officiel du 23/04/2020) : Valve endobronchique unidirectionnelle, PULMONX, ZEPHYR.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe IIb, notification par British Standards Institution (n°2797), Pays-Bas.

3.2 Description

Le système de valves endobronchiques est composé de :

- Valves stériles en nitinol (alliage nickel-titane) à usage unique ;
- Accessoires de pose :
 - Un système de chargement à usage unique. Il existe 2 modèles de chargeur : 4.0 ELS et 5.5 ELS,
 - Un cathéter de pose qui peut être réutilisable pour un même patient. Il existe 3 modèles de cathéter permettant la mise en place des valves : 4.0 EDC, 4.0-J EDC, et 5.5 EDC.

Il existe 4 modèles de valves : ZEPHYR 4.0, ZEPHYR 4.0 LP, ZEPHYR 5.5 et ZEPHYR 5.5- LP. Les valves ZEPHYR 4.0, et ZEPHYR 4.0 LP ont été conçues pour être placées dans des bronches de 4 à 7 mm de diamètre. La valve ZEPHYR 5.5 et 5.5 LP dans une bronche de diamètre 5,5 à 8,5 mm. Les valves ZEPHYR 4.0 LP et 5.5 LP correspondent à un profil court, avec une zone de contact étanche raccourcie de 25%, s'adaptant mieux à certaines anatomies bronchiques.

La valve endobronchique est comprimée dans le chargeur et ensuite chargée sur le cathéter de pose. Le cathéter est inséré par le canal opérateur d'un bronchoscope souple adulte jusqu'à la zone à traiter. La valve est ensuite déployée dans la bronche cible. La manœuvre est répétée en fonction du nombre de valves à insérer.

Préalablement à la mise en place des valves endobronchiques ZEPHYR, une mesure de la ventilation collatérale dans les compartiments pulmonaires isolés doit être réalisée. Pour ce faire, il est possible d'effectuer notamment des scanners quantitatifs ou d'utiliser un système CHARTIS (système d'évaluation pulmonaire exclusif pour identifier, avec un haut degré de confiance, les patients qui sont les plus susceptibles de répondre au traitement avec la valve ZEPHYR).

3.3 Fonctions assurées

Le système ZEPHYR permet de réguler le flux d'air afin d'améliorer la fonction pulmonaire chez les patients présentant une distension associée à un emphysème sévère et/ou de réduire les fuites d'air. Les valves ZEPHYR implantables permettent de réguler le flux d'air de toutes les voies respiratoires conduisant à un lobe pulmonaire, et de ce fait, de réduire le volume pulmonaire du lobe isolé.

² Avis de la Commission 26/02/2019 relatif à ZEPHYR, système de valves endobronchiques. HAS ; 2019. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_657485/avis-rapports?cid=c_657485 [consulté le 14/06/2024]

³ Arrêté du 21 avril 2020 portant inscription du système de valves endobronchiques ZEPHYR de la société PULMONX INTERNATIONAL au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 23/04/2024. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 14/06/2024]

3.4 Acte associé

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 75), l'acte associé à l'utilisation de la valve endobronchique ZEPHYR est référencé sous le chapitre « 6.2.6.3 Intubation et pose de dispositif médical trachéobronchique » :

Code	Libellé de l'acte
GELE308	Pose de valve intrabronchique par endoscopie Indication : conforme aux indications figurant dans l'avis relatif au dispositif médical émis par la commission de la Haute Autorité de santé mentionnée à l'article L.165-1 du code la sécurité sociale ; la sélection des patients éligibles à l'intervention nécessite une concertation pluridisciplinaire comprenant : un pneumologue interventionnel ayant acquis une formation théorique et pratique de la technique par compagnonnage, un chirurgien thoracique et un radiologue. Environnement : Établissement disposant d'un plateau technique de pneumologie interventionnelle avec la présence sur site d'une équipe de chirurgie thoracique et de réanimation et ayant accès à des structures de réhabilitation respiratoire.

4. Service rendu (SR)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Rappel des avis précédemment émis par la commission

Dans son avis du 12/06/2018¹, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau IV par rapport au traitement médical optimal seul, prenant en compte l'exhaustivité des traitements pharmacologiques disponibles, l'oxygénothérapie, la réhabilitation respiratoire, le sevrage tabagique et la ventilation non invasive, sur la base des éléments suivants :

- Recommandations de pratique clinique et rapport d'évaluation technologique :
 - Recommandations sur le diagnostic, la prise en charge et les mesures de prévention de la BPCO publiées par le *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) en mars 2017 ;
 - Rapport d'évaluation technologique sur le traitement de l'emphysème par valves endobronchiques publié par le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) en décembre 2017.
- Méta-analyse :
 - Une méta-analyse de 2017 réalisée par Van Agteren et *al.* évaluant l'efficacité de la réduction du volume pulmonaire par bronchoscopie (valves endobronchiques, valves intrabronchiques, spirales endobronchiques, réduction biologique du volume pulmonaire, AeriSeal, réduction de volume par infusion de vapeur intrabronchique, stents pulmonaires) à court et long terme chez des patients avec BPCO sévère à très sévère. Concernant les valves endobronchiques, la revue systématique a inclus 5 études contrôlées randomisées (BeLieVeR HIFi 2015, IMPACT 2016, STELVIO 2015, VENT EU 2012 et VENT US 2010) dont 2 études en crossover, soit 703 patients au total.
- Études contrôlées randomisées

- 3 études contrôlées randomisées incluses dans la méta-analyse de Van Agteren et *al.* 2017 : l'étude STELVIO publiée par Klooster et *al.* en 2015, l'étude BeLieVer HIFi publiée par Davey et *al.* en 2015 et l'étude IMPACT publiée par Valipour et *al.* en 2016 ;
 - L'étude TRANSFORM européenne multicentrique contrôlée randomisée en ouvert, publiée par Kemp et *al.* en 2017. L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité à 3 mois des valves endobronchiques chez des patients avec emphysème hétérogène en l'absence de ventilation collatérale (système CHARTIS). Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients avec valves ayant une augmentation de leur VEMS $\geq 12\%$ à 3 mois par comparaison au bras contrôle (traitement standard optimal).
- Études observationnelles :
- L'étude STELVIO 2017, publiée par Klooster et *al.* en 2017, observationnelle menée à partir des patients inclus dans étude contrôlée randomisée STELVIO 2015. L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité à 1 an des patients traités par valves endobronchiques. Les critères de jugement évalués à 1 an étaient les paramètres de la fonction pulmonaire, le test de marche de 6 minutes et la qualité de vie évaluée au moyen du SGRQ (*St George's Respiratory Questionnaire*) ;
 - L'étude allemande LIVE, publiée par Skowash et *al.* en 2016, observationnelle non comparative multicentrique. L'objectif était d'évaluer en conditions réelles d'utilisation l'efficacité et la sécurité des patients traités par valves endobronchiques. Le critère de jugement principal était la variation du VEMS à 2 ans en comparaison à la valeur à l'inclusion. La publication de 2016 porte sur une analyse intermédiaire réalisée à 6 mois.

Dans son avis du 26/02/2019², la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau III par rapport au traitement médical optimal seul, prenant en compte l'exhaustivité des traitements pharmacologiques disponibles, l'oxygénothérapie, la réhabilitation respiratoire, le sevrage tabagique et la ventilation non invasive, sur la base des éléments suivants :

- Par rapport à l'avis de la commission du 12/06/2018 concernant ZEPHYR, les données spécifiques suivantes ont été analysées :
- L'étude LIBERATE est une étude contrôlée randomisée multicentrique internationale en ouvert, publiée en 2018, dont l'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité de la valve ZEPHYR en comparaison au traitement standard optimal seul, chez des patients avec emphysème hétérogène en l'absence de ventilation collatérale. Le critère de jugement principal était le taux de patients avec une amélioration de la VEMS $\geq 15\%$ à un an par rapport à l'inclusion.

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

Aucune donnée non spécifique n'a été transmise par le demandeur

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Les éléments de preuve fournis par le demandeur sont les suivants :

- L'étude contrôlée randomisée de Buttery et *al.*⁴ comparant l'efficacité de la réduction du volume pulmonaire par voie endoscopique (RVPE) entre la chirurgie et les valves endobronchiques ZEPHYR à 1 an de suivi, chez 88 patients ;
- L'étude de cohorte prospective monocentrique de Doods et *al.*⁵ évaluant la RVPE par rapport à l'absence de RVPE jusqu'à 6 mois de suivi, chez 38 patients. Étant donné les nombreuses limites de l'étude (aspect monocentrique, absence de randomisation des patients pour la comparaison et faible nombre de patients inclus) ne permettant pas de conclure sur l'intérêt clinique de la valve ZEPHYR, cette étude ne sera pas retenue ;
- L'étude contrôlée randomisée multicentrique internationale en ouvert LIBERATE (Criner et *al.*⁶) dont l'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité de la valve ZEPHYR en comparaison au traitement standard optimal, chez 190 patients avec emphysème hétérogène en l'absence de ventilation collatérale (évaluée par le système CHARTIS). Cette étude ayant déjà fait l'objet d'une analyse dans un précédent avis², elle ne sera pas de nouveau décrite ;
- L'étude de Dransfield et *al.*⁷ faisant une analyse *post-hoc* de l'étude LIBERATE concernant l'impact de la réduction de la distension sur la dyspnée, de l'activité et de l'état psychosocial des patients atteints de BPCO après une réduction bronchoscopique du volume pulmonaire à l'aide des valves ZEPHYR ;
- La publication de Eberhardt et *al.*⁸ rapportant des résultats de 93 patients concernant la sécurité (innocuité) et l'efficacité du traitement par la valve ZEPHYR de l'étude contrôlée randomisée multicentrique en ouvert, IMPACT, à 6 mois et 1 an de suivi ;
- L'étude observationnelle de Fumat et *al.*⁹ évaluant l'impact de la RVPE avec la valve ZEPHYR sur la distension dynamique mesurée chez 38 patients atteints d'emphysème sévère. Étant donné les limites de l'étude (absence de calcul du nombre de patients nécessaires a priori, pertinence des critères de jugements et faible nombre de patients inclus) ne permettant pas de conclure sur l'intérêt clinique de la valve ZEPHYR au regard des éléments de preuve fournis, cette étude ne sera pas retenue ;
- L'étude observationnelle monocentrique de Van Der Molen et *al.*¹⁰ évaluant l'impact de la RVPE avec la valve ZEPHYR sur la précharge cardiaque et de la pression dans l'artère pulmonaire chez 24 patients avec un emphysème sévère. Étant donné les nombreuses limites de l'étude (aspect monocentrique et faible nombre de patients inclus) ne permettant pas de conclure sur l'intérêt clinique de la valve ZEPHYR, cette étude ne sera pas retenue ;

⁴ Buttery SC, Banya W, Bilancia R, et al. Lung volume reduction surgery versus endobronchial valves: a randomised controlled trial. *Eur Respir J.* 2023;61(4):2202063. Published 2023 Apr 27.

⁵ Doods C, Blondeel A, Ceulemans LJ, et al. Lung volume reduction in emphysema: a pragmatic prospective cohort study [published correction appears in *ERJ Open Res.* 2021 Jun 21;7(2):]. *ERJ Open Res.* 2021;7(2):00877-2020. Published 2021 May 31.

⁶ Criner GJ, Sue R, Wright S, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE). *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(9):1151-1164.

⁷ Dransfield MT, Garner JL, Bhatt SP, et al. Effect of Zephyr Endobronchial Valves on Dyspnea, Activity Levels, and Quality of Life at One Year. Results from a Randomized Clinical Trial. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(7):829-838.

⁸ Eberhardt R, Slebos DJ, Herth FJF, et al. Endobronchial Valve (Zephyr) Treatment in Homogeneous Emphysema: One-Year Results from the IMPACT Randomized Clinical Trial. *Respiration.* 2021;100(12):1174-1185.

⁹ Fumat R, Dupuis M, Mallah S, et al. Impact of bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves on dynamic hyperinflation: Results from the PIERCE study. *Respirology.* 2023;28(6):525-532.

¹⁰ van der Molen MC, Hartman JE, Vanfleteren LEGW, et al. Reduction of Lung Hyperinflation Improves Cardiac Preload, Contractility, and Output in Emphysema: A Clinical Trial in Patients Who Received Endobronchial Valves. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;206(6):704-711.

- La revue systématique de Labarca et al.^{11,12,13} évaluant l'efficacité et la sécurité des valves ZEPHYR chez des patients atteints d'emphysème sévère sans ventilation collatérale au travers de 5 ECR ;
- L'étude observationnelle multicentrique de Egenod et al.¹⁴ évaluant l'impact de la procédure d'implantation de la valve ZEPHYR sur la fréquence des pneumothorax chez 96 patients avec un emphysème sévère ;
- Le rapport d'étude clinique et son protocole de l'étude post-inscription ZEPHYR¹⁵ rapportant des résultats intermédiaires concernant l'efficacité de la valve ZEPHYR, à 12 mois, chez 154 patients avec emphysème (BPCO grade III et IV).

Étude de Buttery et al. (4)

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée (ECR) en simple aveugle dont l'objectif était de comparer la procédure de réduction du volume pulmonaire par voie chirurgicale (CRVP) à la procédure de réduction du volume pulmonaire par endoscopie (RVPE) avec les valves ZEPHYR en termes de sécurité, à 12 mois de suivi.

Les patients ont été recrutés à travers 5 centres au Royaume-Uni selon les principaux critères suivants :

- Une obstruction significative du débit d'air caractérisée par un volume expiratoire forcé en 1s (VEMS) < 60 % de la valeur prédite,
- Une distension caractérisée par une capacité pulmonaire totale (CPT) > 100 % de la valeur prédite et un volume résiduel (VR) > 170 % de la valeur prédite,
- La présence d'un emphysème hétérogène,
- Une absence de ventilation collatérale (>90 % de fissures interlobaires et une évaluation négative de Chartis).

Le critère de jugement principal reposait sur l'analyse de la différence entre les 2 techniques de réduction du volume pulmonaire sur le score i-BODE¹⁶, 12 mois après l'intervention.

Les critères de jugement secondaires étaient multiples :

- La qualité de vie liée à la santé au travers du score *COPD Assessment Test* (CAT)¹⁷,
- Les activités physiques au travers du score *PROactive Physical Activity in COPD* (c-PPAC, comprenant : évaluation de l'activité physique et difficulté à accomplir,
- Le volume résiduel (VR) (% prédit),
- La variation de l'indice de masse sans graisse (FFMI),

¹¹ Labarca G, Uribe JP, Pacheco C, et al. Bronchoscopic Lung Volume Reduction with Endobronchial Zephyr Valves for Severe Emphysema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Respiration*. 2019;98(3):268-278.

¹² Criner GJ, Armstrong B, Shargill NS. Bronchoscopic Lung Volume Reduction with Zephyr Valves for Severe Emphysema. *Respiration*. 2021;100(11):1146-1148.

¹³ Erratum - Bronchoscopic Lung Volume Reduction with Endobronchial Zephyr Valves for Severe Emphysema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Respiration* 11 March 2021; 100 (3): 274–276.

¹⁴ Egenod T, Guibert N, Ammar Y, et al. Endobronchial valves: 1st Multicenter retrospective study on the 2-step approach. *Respir Med Res*. 2023;83:100957.

¹⁵ Zephyr Étude Post-Inscription (French Registry) :NCT04517916

¹⁶ Indice BODE (B : Body mass index, O : airflow obstruction, D : dyspnea, E : exercise) : prend en compte les résultats de l'indice de masse corporelle (IMC), du VEMS, du questionnaire *Modified Medical Research Council* mMRC et du test de marche de 6 minutes. Il permet d'évaluer l'espérance de vie lui conférant une valeur pronostique. Échelle de 0-10 (scores les plus élevés sont associés à une mortalité accrue).

¹⁷ CAT (*COPD Assessment Test*) : évaluation de l'impact de la BPCO sur l'état de santé du patient. Il est composé de 6 questions avec des réponses sur 6 niveaux (0 à 5). L'impact de la BPCO sur la qualité de vie est catégorisé en très élevé (score >30), élevé (score >20), modéré (score entre 10 et 20) et léger (score <10)

- Les données relatives à la morbidité liée à l'intervention avec :
 - La durée du séjour à l'hôpital,
 - Les jours de drainage pleural intercostal,
 - Les jours passés en soins intensifs,
 - La nécessité d'une intervention supplémentaire, y compris pour un pneumothorax et d'autres complications.

Les méthodes de calcul de la taille de l'échantillon et d'analyse des résultats sont présentés dans le résumé tabulé en Annexe 1.

Résultats

Entre septembre 2016 et juillet 2019, 163 patients ont été sélectionnés et 88 d'entre eux ont été inclus et randomisés tels que :

- 47 patients dans le groupe RVPE avec les valves ZEPHYR ;
- 41 patients dans le groupe CRVP.

Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau ci-dessous :

	Population totale (n=88)	Groupe CRVP (n=41)	Groupe RVPE (n=47)
Age (années), $m \pm \sigma$	64,6 $\pm$ 7,7	65,2 $\pm$ 7,9	64,0 $\pm$ 7,6
Homme, n (%)	44 (52,3)	19 (46,3)	27 (57,4)
Exacerbations, n (%)	2 (1–3)	1,5 (1–2,5)	3 (1–4)
Score i-BODE, $m \pm \sigma$	5,9 $\pm$ 1,5	5,9 $\pm$ 1,4	5,9 $\pm$ 1,6
IMC (kg/m ²), $m \pm \sigma$	23,7 $\pm$ 3,7	23,8 $\pm$ 3,9	23,6 $\pm$ 3,5
VEMS (% pred), $m \pm \sigma$	31,0 $\pm$ 7,9	32,0 $\pm$ 7,7	30,2 $\pm$ 8,0
Score de dyspnée mMRC, n (%)	4 (3–4)	4 (4–4)	4 (3–4)
Test de marche 6 minutes (6MWT) (m), médiane (IQ)	210 (125–265)	200 (130–260)	210 (120–270)

Concernant l'évolution du score i-BODE à 12 mois de suivi, une amélioration a été observée dans les 2 groupes :

- CRVP (n=21) = $-1,10 \pm 1,44$,
- RVPE (n=28) = $-0,82 \pm 1,61$.

Néanmoins, aucune différence significative entre les deux groupes n'a été observée : effet du traitement = $-0,27$ IC_{95%} $[-0,62 ; 1,17]$, $p = 0,54$. Aucune différence n'a été signalée entre les deux groupes pour chacune des quatre mesures individuelles qui composent l'index i-BODE.

Concernant les résultats relatifs aux critères de jugement secondaires, ces derniers sont présentés dans le résumé tabulé en Annexe 1.

Commentaire

Il s'agit d'une étude de bonne qualité méthodologie montrant un impact favorable de la réduction du volume pulmonaire par chirurgie ou avec la valve ZEPHYR sur l'espérance de vie des patients avec un emphysème pulmonaire. Toutefois, aucune différence significative n'a été démontrée entre les 2 techniques. Les principales limites de cette étude reposent sur l'absence de double aveugle et le faible nombre de patients rapportant (50%) des résultats à 12 mois de suivi, représentant un facteur de confusion, ainsi que le profil des patients inclus (nécessité d'être éligible aux 2 techniques de traitement) limitant l'extrapolation des résultats à la population générale.

Étude de Dransfield et al. (7)

L'étude contrôlée randomisée multicentrique internationale en ouvert LIBERATE, publiée en 2018⁶, a été réalisée pour évaluer la sécurité et l'efficacité (taux de patients avec une amélioration de la VEMS $\geq 15\%$ à 1 an) de la valve ZEPHYR en comparaison au traitement médical standard optimal, chez des patients avec emphysème hétérogène en l'absence de ventilation collatérale (évaluée par le système CHARTIS).

L'objectif de l'étude de Dransfield et al. est de réaliser une analyse *post-hoc* de l'impact de la réduction de la distension sur la dyspnée, de l'activité et de l'état psychosocial des patients atteints de BPCO après une réduction bronchoscopique du volume pulmonaire avec la valve ZEPHYR et inclus dans l'ECR LIBERATE.

Les critères de jugements de l'étude reposaient sur des questionnaires soumis aux patients et présentés ci-dessous :

- Critères relatifs à la dyspnée : Échelle de dyspnée (mMRC¹⁸), score focal de dyspnée (TDI¹⁹), Échelle de Borg après le test de marche 6-minutes, questionnaire EXACT-PRO²⁰, et score CAT¹⁷ Q4 (essoufflement dans les montées et les escaliers),
- Critères relatifs à l'activité : distance de marche 6-minutes, TDI (composante ampleur de la tâche, de l'effort et déficience fonctionnelle), CAT Q5 (limitation de l'activité), et score du questionnaire de Saint-Georges (SGRQ²¹) (composante activité),
- Critères relatifs à l'état psychosocial : SGRQ (score total et composante impact), CAT Q6 (confiance) et Q8 (énergie).

¹⁸ mMRC (*Modified Medical Research Council*) : stratifie la gravité de la dyspnée dans les maladies respiratoires. La gravité de la dyspnée est évaluée sur une échelle de 0 à 4, les scores les plus élevés indiquant des limitations plus importantes.

¹⁹ TDI (« Transition Dyspnoea Index ») permet d'évaluer les variations de la dyspnée par rapport à l'état initial. Il évalue : le handicap lié à la dyspnée (réduction fonctionnelle), l'impact de la dyspnée sur la capacité à réaliser certaines activités et l'importance de l'effort (niveau d'effort nécessaire pour provoquer une dyspnée). Le score TDI est compris entre -3 (détérioration majeure) et +3 (amélioration majeure) pour chaque domaine. Le score focal TDI correspond à la somme du score TDI de chaque domaine et est donc compris entre -9 et +9

²⁰ EXACT-PRO (*EXAcerbations of Chronic pulmonary disease Tool–Patient-Reported Outcome*) : questionnaire composé de 14 items destiné à mesurer la fréquence, la sévérité et la durée des exacerbations de BPCO. Ce questionnaire étudie : l'essoufflement (5 questions), la toux et les expectorations (2 questions), les symptômes pulmonaires (3 questions) et 4 questions relatives aux problèmes engendrés par les expectorations, la fatigue ou faiblesse, les troubles du sommeil et l'état psychologique. Le score total varie de 0 à 100, un score élevé témoigne de la gravité.

²¹ SGRQ (« St George's Respiratory Questionnaire ») Auto-questionnaire, spécifique des maladies respiratoires chroniques, validé en français. Pour le compléter une durée de 20 à 30 mn est nécessaire. Le questionnaire évalue trois dimensions :

- Les symptômes ressentis au cours des 12 derniers mois (toux, expectorations, dyspnée, sibilances, crises),
- L'activité (retentissement sur l'activité de la vie quotidienne),
- L'impact (impact sur la vie professionnelle, sociale, familiale ...).

Un score total est calculé et ramené de 0 à 100. Plus ce score tend vers 0, meilleure est la qualité de vie. L'amélioration de la qualité de vie est considérée comme significative, lors d'une réduction du score total du questionnaire de Saint-Georges d'au moins 4 points.

Résultats

Pour rappel, sur les 909 patients présélectionnés dans LIBERATE, 719 ont été exclus, dont 65 pour cause de ventilation collatérale. Au total, 190 patients ont été randomisés, 128 dans le groupe de patients traités par valves ZEPHYR (groupe ZEPHYR) et 62 dans le groupe de patients traités par un traitement standard optimal (groupe contrôle).

Ces patients étaient âgés en moyenne de 64 ± 7 ans dont 44% d'hommes dans le groupe ZEPHYR versus 62 ± 7 dont 53% d'hommes dans le groupe contrôle. Le score moyen du test de marche de 6 minutes à l'inclusion était de 311 ± 81 m dans le groupe ZEPHYR versus 302 ± 79 m dans le groupe contrôle. Le score moyen du questionnaire SGRQ à l'inclusion était de 55 ± 14 dans le groupe ZEPHYR versus $53 \pm 14,1$ dans le groupe contrôle. Un score GOLD de niveau III et IV était retrouvé pour respectivement 42% et 58% des patients du groupe ZEPHYR contre 26% et 74% dans le groupe contrôle ($p=0,004$). Le nombre médian de valves posées par patient était de 4 [2 à 8], avec 65% des interventions sous anesthésie générale et 35% sous sédation consciente.

Les caractéristiques des patients ne différaient pas entre les deux groupes sauf pour le score GOLD qui était comparativement plus grave dans le groupe contrôle par rapport au groupe contrôle.

Les principaux résultats concernant l'évolution à 12 mois des scores de questionnaires de qualité de vie des patients sont présentés ci-dessous

Évolution des scores QdV à 12 mois post-intervention	Groupe ZEPHYR (n=128)	Groupe Contrôle (n=62)	Δ Groupe
Dyspnée			
Dyspnée mMRC, $m \pm \sigma$	$-0,5 \pm 1,17$	$0,3 \pm 1,03$	-0,80
TDI, score focal, $m \pm \sigma$	$2,3 \pm 5,25$	$-2,0 \pm 4,35$	4,30
Borg après test de marche de 6-min, $m \pm \sigma$	$-0,45 \pm 2,24$	$0,42 \pm 2,37$	-0,87
Questionnaire EXACT-PRO, $m \pm \sigma$	$-5,5 \pm 18,6$	$3,3 \pm 11,25$	-8,80
CAT Q4 (essoufflement), $m \pm \sigma$	$-0,5 \pm 1,56$	$0,1 \pm 1,20$	-0,60
Activité physique			
Test de marche de 6-min (m), $m \pm \sigma$	$12,98 \pm 81,54$	$-26,33 \pm 81,50$	39,30
CAT Q5 (activité), $m \pm \sigma$	$-0,7 \pm 1,7$	$0,0 \pm 1,3$	-0,70
État psychologique			
SGRQ (total), $m \pm \sigma$	$-7,55 \pm 15,71$	$-0,50 \pm 15,50$	-7,05
CAT Q6 (confiance), $m \pm \sigma$	$-0,6 \pm 1,78$	$0,1 \pm 1,81$	-0,70
CAT Q8 (énergie), $m \pm \sigma$	$-0,6 \pm 1,57$	$0,1 \pm 1,67$	-0,70

Commentaires

Il s'agit d'une analyse exploratoire *post-hoc* d'un ECR évaluant des données de qualités de vie chez des patients avec un emphysème hétérogène en l'absence de ventilation collatérale. L'interprétation des résultats obtenus est limitée par l'absence d'aveugle des patients répondant aux questionnaires et par le fait que certains scores de qualité de vie ne sont pas rapportés sous forme de score total (score CAT) ne permettant pas ainsi de conclure avec certitudes sur la supériorité d'un groupe par rapport à l'autre.

Étude de Eberhardt et al. (8)

Cette publication présente les résultats à 6 et 12 mois de suivi de l'ECR multicentrique en ouvert, IMPACT, publiée en 2016²².

Pour rappel, l'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la sécurité des valves endobronchiques ZEPHYR chez des patients avec un emphysème homogène en l'absence de ventilation collatérale (évaluée par le système CHARTIS).

Le critère de jugement principal était le pourcentage de changement du VEMS observé dans le groupe ZEPHYR, à 3 mois par rapport à la valeur à l'inclusion, comparé à celui du bras contrôle (traitement médical standard optimal).

La qualité de vie évaluée au moyen du SGRQ et du questionnaire CAT ainsi que le test de marche de 6 minutes ont été évalués en critères secondaires.

Sur les 183 patients screenés, 90 ont été exclus, dont 17 pour cause de ventilation collatérale avérée. Au total, 93 patients ont été randomisés, 43 dans le groupe traité par valve et 50 dans le groupe contrôle (traitement standard optimal). Ces patients étaient âgés en moyenne de 64,3±6,3 ans dont 47% d'hommes dans le groupe valve versus 63,2±6,0 dont 32% d'hommes dans le groupe contrôle. Le score moyen du test de marche de 6 minutes à l'inclusion était de 308±91 m dans le groupe valve versus 328±93 m dans le groupe contrôle. Le score moyen du questionnaire SGRQ à l'inclusion était de 63,2±13,7 dans le groupe valve versus 59,34±15,6 dans le groupe contrôle. Le nombre médian de valves posées par patient a été de 4 (intervalle non rapporté) et la durée médiane d'hospitalisation a été de 6 jours [3 à 40 jours] dans le groupe traité par valve vs. 2 jours [1 à 6 jours] dans le groupe contrôle.

Dans la présente publication, les résultats seront rapportés à 6 mois avec une comparaison entre les 2 groupes. A 12 mois, seuls les résultats pour le groupe ZEPHYR seront rapportés à la suite du *cross-over* des patients du groupe contrôle vers le traitement par valves endobronchiques ZEPHYR.

²² Valipour A, Slebos DJ, Herth F, Darwiche K, Wagner M, Ficker JH, et al, Endobronchial Valve Therapy in Patients with Homogeneous Emphysema, Results from the IMPACT Study, Am J Respir Crit Care Med 2016;194(9):1073-82 9 Kemp SV, Slebos DJ, Kirk A, Kornaszewska M, Carron K, Ek L, et al, A Multicenter Randomized Controlled Trial of ZEPHYR Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM), Am J Respir Crit Care Med 2017;196(12):1535-43

Résultats

A 6 mois de suivi

	Groupe ZEPHYR	Groupe Contrôle	Δ Groupe
ΔVEMS absolue (ml), $m \pm \sigma$	80±180 (n=43)	-40±120 (n=50)	120±150
VEMS (taux patients avec MCID ≥ +100 mL), %	30,2%	8,0%	22,2%
VEMS (% prédit), $m \pm \sigma$	11,54±28,58 (n=43)	-4,73±14,38 (n=50)	16,3±22,1
VEMS (taux patients avec MCID ≥ +12%), %	30,2%	10,0%	20,2%
VR (mL), $m \pm \sigma$	-480±890 (n=43)	-60±770 (n=50)	-430±830
VR (taux patients avec MCID ≤ -310 mL), %	53,5%	30,0%	23,5%
Test de marche 6-min (m), $m \pm \sigma$	21,3±57,5 (n=42)	-7,1±53,4 (n=50)	28,3±55,3
Test de marche 6-min (taux patients avec MCID ≥ +26 m), %	45,2%	22,0%	23,2%
SGRQ score total, $m \pm \sigma$	-6,84±9,76 (n=36)	0,63±9,42 (n=48)	-7,51±9,56
SGRQ répondeurs (taux patients avec MCID ≤ -4 points), %	63,9%	31,3%	32,8%
CAT score total, $m \pm \sigma$	-1,57±5,05 (n=42)	-0,87±3,93 (n=45)	-0,70±4,51
CAT (taux patients avec MCID ≤ -2 points), %	52,4%	37,8%	14,6%
Dyspnée mMRC, $m \pm \sigma$	-0,24±0,89 (n=41)	0,17±0,74 (n=46)	-0,42±0,81
Dyspnée mMRC (taux patients avec MCID ≤ -1 point), %	34,1%	10,9%	23,2%
Indice BODE, $m \pm \sigma$	-0,50±1,62 (n=40)	0,35±1,16 (n=46)	-0,85±1,39
Indice BODE (taux patients avec MCID ≤ -1 point), %	50,0%	17,4%	32,6%

MCID : différence minimale cliniquement importante

A 12 mois de suivi

Critères de jugement	Groupe ZEPHYR
ΔVEMS absolue (ml), $m \pm \sigma$	50 $\pm$ 180 (n=41)
VEMS (patients avec MCID $\geq +100$ mL), %	29,3%
VEMS (% prédit), $m \pm \sigma$	8,29 $\pm$ 28,42 (n=41)
VEMS (patients avec MCID $\geq +12\%$), %	29,3%
VR (mL), $m \pm \sigma$	-460 $\pm$ 1,00 (n=42)
VR (patients avec MCID ≤ -310 mL), %	50,0%
Test de marche 6-min (m), $m \pm \sigma$	3,7 $\pm$ 74,6 (n=40)
Test de marche 6-min (patients avec MCID $\geq +26$ m), %	32,5%
SGRQ score total, $m \pm \sigma$	-4,01 $\pm$ 10,14 (n=40)
SGRQ répondeurs (patients avec MCID ≤ -4 points), %	52,5%
CAT score total, $m \pm \sigma$	-0,35 $\pm$ 4,96 (n=43)
CAT (patients avec MCID ≤ -2 points), %	39,5%
Dyspnée mMRC, $m \pm \sigma$	-0,10 $\pm$ 1,03 (n=42)
Dyspnée mMRC (patients avec MCID ≤ -1 point), %	28,6%
Indice BODE, $m \pm \sigma$	-0,05 $\pm$ 1,84 (n=38)
Indice BODE (patients avec MCID ≤ -1 point), %	31,6%

MCID : différence minimale cliniquement importante

Commentaires

Il s'agit d'une publication rapportant des résultats à long terme de l'ECR IMPACT initialement analysée dans un précédent avis. Les données montrent un effet favorable maintenu sur les capacités pulmonaires des patients avec une valve ZEPHYR jusqu'à 1 an (amélioration du VEMS d'environ 30%). Néanmoins, l'analyse comparative par rapport au traitement médical optimal est limitée par le fait qu'il s'agisse de critères exploratoires ne permettant par une analyse statistique robuste et d'une période limitée à 6 mois pour le bras contrôle.

Revue systématique de Labarca et al. (11,12,13)

L'objectif de cette revue systématique était d'évaluer l'efficacité et la sécurité des valves ZEPHYR chez les patients avec un emphysème sévère sans ventilation collatérale.

La recherche a été effectuée selon la norme PRISMA à partir des bases MEDLINE, clinicaltrials.gov, Cochrane Library, Lilas et EMBASE (jusqu'en octobre 2018). Les critères d'inclusion suivants ont été appliqués pour sélectionner les études :

- Essais contrôlés randomisés,
- Patients adultes (>18 ans),
- BPCO de stade III et IV avec emphysème sévère sans ventilation collatérale,

- Prise en charge médicale optimale selon les recommandations GOLD,
- RVPE avec valves ZEPHYR,
- Comparateurs : *Sham* ou traitement médical standard.

Les critères de jugement retenus dans le cadre de l’analyse étaient les suivants :

- Évolution du VEMS en % de la valeur prédite à 3 et 6 mois, et 1 an après l'intervention,
- Évolution du score du questionnaire SGRQ (score total) à 3 et 6 mois, et 1 an après l'intervention,
- Évolution du score du test de marche 6 minutes (6MWT) (en mètres) à 3 et 6 mois, et 1 an après l'intervention,
- Évolution du volume résiduel (VR) (en ml) à 3 et 6 mois, et 1 an après l'intervention,
- Données concernant le risque relatif (RR) de mortalité toutes causes confondues,
- Données concernant le risque relatif (RR) de pneumothorax dans les deux groupes.

Résultats

Parmi 357 publications identifiées, 5 ECR (BELIEVER-HIFI, IMPACT, STELVIO, LIBERATE et TRANSFORM) ont été retenus et inclus représentant un total de 987 patients. Les principales caractéristiques de ces patients étaient les suivantes :

- Un âge moyen compris entre 58 et 64,9 ans ;
- Un pourcentage de patients masculins compris entre 43,7% et 68% ;
- Un VEMS% prédit moyen compris entre 28,0% et 31,6% ;
- Un score moyen du SGRQ compris entre 55,2 et 67,8 points ;
- Un score moyen du 6MWT compris entre 282 et 372 mètres ;
- Un VR% prédit moyen compris entre 216% et 277% ;
- Une CPT% prédit moyenne comprise entre 130,0% et 144,9% ;
- Un score moyen du mMRC compris entre 2,4 et 4 points.

Pour les critères de jugement liés à l’efficacité, les résultats concernant la différence moyenne entre les groupes (ZEPHYR et contrôle) sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	Δ moyen (m_{ZEPHYR}-m_{Contrôle}), IC95%	Test I²
VEMS (% prédit)	20,74 [15,68 ; 25,79]	25%
VR (L)	-0,57 [-0,76 ; -0,39]	37%
Score 6MWT (m)	53,10 [34,27 ; 71,49]	54%
Score SGRQ	-8,40 [-11,00 ; 5,80]	7%

Une analyse en sous-groupes du VEMS (% prédit) a été réalisée par type d’emphysème pour évaluer la différence entre les groupes :

- Emphysème homogène (2 études, 129 patients) : différence moyenne de 16,27, IC_{95%} [8,78 ; 23,76] ; I² = 0% ;
- Emphysème hétérogène (4 études, 469 patients) : différence moyenne de 25,98, IC_{95%} [17,72 ; 34,24] ; I² = 58%.

Pour les critères de jugement liés à la sécurité, les résultats concernant le risque relatif entre les groupes (ZEPHYR et contrôle) sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	Risque relatif (RR)	Test I ²
Mortalité toute cause confondue	2,30 [0,66 ; 8,02]	0%
Risque de pneumothorax	6,32 [3,64 ; 10,67]	0%

Commentaires

Cette revue systématique rapporte des données favorables, en termes d'efficacité, concernant l'utilisation des valves ZEPHYR chez des patients avec un emphysème sévère sans ventilation collatérale, avec néanmoins un risque important de pneumothorax lié à la pose de cette valve. L'interprétation de ces résultats doit toutefois tenir compte des limites de l'analyse et notamment la présence d'une hétérogénéité modérée concernant les critères d'efficacité. De plus, les données analysées ont été prises en compte jusqu'à 1 an de suivi et ne permettent donc pas d'évaluer l'effet des valves ZEPHYR sur le long terme.

Étude Egenod et al. (14)

Cette étude observationnelle multicentrique française (15 centres), avec une collecte rétrospective des données, a été réalisée avec pour objectif d'évaluer si la pose de valves endobronchiques ZEPHYR au cours de 2 procédures au lieu d'une, pouvait réduire le taux de pneumothorax sans diminuer le l'efficacité de la réduction pulmonaire.

Les patients ont été inclus de manière consécutive en répondant aux critères d'inclusion suivants :

- Arrêt du tabac depuis au moins 3 mois,
- VEMS post-bronchodilatation < 50 % de la valeur prédite malgré une prise en charge médicale optimale,
- Distension statique significative caractérisée par un VR ≥ 175 % de la valeur prédite,
- Handicap significatif caractérisé par un score mMRC ≥ 2.

Chaque patient a été traité selon la même stratégie. Au cours de la première procédure, les valves ZEPHYR ont été placées dans tous les segments ou sous-segments, à l'exception du plus proximal (un segment ou sous-segment laissé non traité dans les deux lobes). Quelques semaines plus tard, les patients ont subi une seconde procédure dans le(s) segment(s) ou sous-segment(s) restant(s).

Le critère de jugement principal était le taux de pneumothorax à l'issue des 2 procédures.

Des critères de jugement secondaires ont été définis : l'évolution du VEMS, du VR, de la distance du test de marche 6-minutes, du score mMRC, de l'indice BODE et du taux d'autres complications.

Résultats

Entre mars 2019 et décembre 2020, 96 patients ont été inclus. Leurs principales caractéristiques sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Caractéristiques à l'inclusion	Patients (n=96)
VEMS (% prédit), $m \pm \sigma$	29,9 ± 5,6
Capacité pulmonaire totale (% prédit), $m \pm \sigma$	136,0 ± 25,0
VR (% prédit), $m \pm \sigma$	248 ± 54
Score mMRC, $m \pm \sigma$	3,0 ± 0,6

Test de marche 6-min (m), $m \pm \sigma$	310 $\pm$ 7,0
Taux d'emphysème homogène, n (%)	55 (57,2%)
Score BODE, $m \pm \sigma$	6,0 $\pm$ 7,1
Nombre de valves, médiane (min – max)	5 (3-10)

Concernant le critère de jugement principal, 12 des 96 patients (12,5%) ont eu un pneumothorax avec :

- 3 pneumothorax survenus après la première procédure ;
- 9 pneumothorax survenus après la seconde procédure.

Concernant les critères de jugement secondaires, les résultats à 3 mois de suivi sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Critères de jugement secondaires	Patients, n (%)
VEMS (% prédit), $m \pm \sigma$	14,6 $\pm$ 25,3
VR (ml), $m \pm \sigma$	- 690 $\pm$ 210
Test de marche 6-min (m), $m \pm \sigma$	34,8 $\pm$ 45,9
Score BODE, $m \pm \sigma$	- 1,4 $\pm$ 1,4
Score mMRS, $m \pm \sigma$	- 0,85 $\pm$ 0,7

Les principaux effets indésirables étaient l'exacerbation de BPCO (10,4%) et la pneumonie (4,1%).

Commentaires

Il s'agit d'une étude rapportant des données de sécurité à partir d'un recueil rétrospectif. Par rapport à l'objectif initial, les résultats montrent un taux de pneumothorax de 12,5% à l'issue d'une procédure de réduction pulmonaire par endoscopie avec une valve ZEPHYR en 2 étapes, sans permettre de démontrer une réduction de cet événement indésirable par rapport à la pose de valves en une seule étape. L'absence de bras comparatif, ainsi que l'aspect rétrospectif du recueil de données, représentent les principales limites de cette étude ne permettant pas de caractériser objectivement les résultats obtenus vis-à-vis de la pose de valves endobronchiques ZEPHYR.

Étude post-inscription ZEPHYR (15)

Cette étude a été réalisée à la suite de la demande de la CNEDiMTS, dans ses précédents avis^{1,2}, de « données permettant d'évaluer la capacité d'exercice, la qualité de vie, les fonctions respiratoires et les événements indésirables des patients implantés avec les valves endobronchiques ZEPHYR à 5 ans ».

Il s'agit d'un registre multicentrique français (11 centres) avec un recueil prospectif des données dont l'objectif est d'évaluer la sécurité et l'efficacité du traitement par valves ZEPHYR chez des patients adultes atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) de stade III ou de stade IV à long terme.

Les patients inclus dans cette étude présentaient un emphysème (BPCO grade III et IV) et étaient éligibles pour recevoir une réduction bronchique du volume pulmonaire. En revanche, la présence d'une ventilation collatérale entre le lobe cible et le lobe ipsilatéral constituait un critère d'exclusion.

Le critère de jugement principal de l'étude reposait sur l'analyse du taux de patients obtenant une amélioration du VEMS post-bronchodilatateur à 12 mois $\geq 12\%$ par rapport à la mesure initiale (différence minimale cliniquement importante (DMCI)).

Des critères de jugement secondaires ont été déterminés tels que :

- Réduction du volume du lobe traité évalué par tomographie 45 jours après l'intervention ;
- VEMS post-bronchodilatateurs à 6, 12, 24 et 36 mois ;
- Volume résiduel (VR) à 6, 12, 24 et 36 mois ;
- Score mMRC (grade de dyspnée) à 6 et 12 mois ;
- Score du questionnaire respiratoire St Georges (SGRQ) à 6 et 12 mois ;
- Score du test de marche 6-minutes (6MWT) à 6 et 12 mois.

Parallèlement, une analyse du taux d'incidence des événements indésirables a été prévue avec une évaluation du taux événements indésirables graves (EIG) liés au dispositif/à l'intervention (exacerbations de la BPCO, hémoptysie, pneumothorax, pneumonie, insuffisance respiratoire, migration de valve, expectoration de valve, et événements à l'issue fatale).

Enfin, des critères additionnels ont été rajoutés dans le cadre du registre :

- VEMS post-bronchodilatateurs (% prédit) à 6, 12, 24 et 36 mois ;
- VEMS pré-bronchodilatateurs (L et % prédit) à 6, 12, 24 et 36 mois ;
- Volume résiduel (% prédit) à 6, 12, 24 et 36 mois
- La capacité pulmonaire totale (CPT) (L et % prédit) à 6 mois, 12 mois, 24 mois et 36 mois ;
- Le rapport VR/CPT à 6 mois, 12 mois, 24 mois et 36 mois.

Une taille d'échantillon de 150 patients a été calculée pour fournir une précision suffisante pour le critère d'évaluation principal en supposant un taux de perte de suivi de 15%.

Résultats

Seuls les résultats jusqu'à 12 mois sont rapportés au travers du rapport d'étude clinique. La dernière visite à 12 mois a eu lieu le 19 juillet 2023. Le gel de la base de données sur 12 mois a été effectué le 9 août 2023.

Entre décembre 2020 et juillet 2022, 184 patients ont été sélectionnés et 154 ont été inclus dans le registre. Les principales caractéristiques de ces patients sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Caractéristiques	Patients (n=154)
Age (années), $m \pm \sigma$	63,4 $\pm$ 7,7
IMC (kg/m ²), $m \pm \sigma$	22,6 $\pm$ 3,9
Hommes, n (%)	78 (50,6%)
Femmes, n (%)	76 (49,4%)
VEMS pré-bronchodilatateur (L), $m \pm \sigma$	0,77 $\pm$ 0,26 (n=91)
VEMS post-bronchodilatateur (L), $m \pm \sigma$	0,79 $\pm$ 0,27 (n=148)
VEMS pré-bronchodilatateur (% prédit), $m \pm \sigma$	27,9 $\pm$ 8,1 (n=90)
VEMS post-bronchodilatateur (% prédit), $m \pm \sigma$	29,6 $\pm$ 8,8 (n=146)
Volume résiduel (L), $m \pm \sigma$	5,43 $\pm$ 1,23 (n=152)
Volume résiduel (% prédit), $m \pm \sigma$	251,4 $\pm$ 54,8 (n=152)
Capacité pulmonaire totale (L), $m \pm \sigma$	7,89 $\pm$ 1,57 (n=152)

Capacité pulmonaire totale (% prédit), $m \pm \sigma$	136,6 $\pm$ 19,6 (n=152)
RV /TLC, $m \pm \sigma$	0,71 $\pm$ 0,27 (n=152)
Distance parcourue en 6 minutes (m), $m \pm \sigma$	313,1 $\pm$ 127,8 (n=147)
Score total SGRQ, $m \pm \sigma$	58,9 $\pm$ 12,7 (n=150)
Grade de dyspnée mMRC, $m \pm \sigma$	2,8 $\pm$ 0,9 (n=153)

Concernant la procédure d'implantation de valves :

- 143 patients (92,9 %) ont eu 2 procédures de mise en place de la valves ZEPHYR ;
- 11 patients (7,1 %) ont eu 1 seule procédure de mise en place de toutes les valves ZEPHYR au cours de l'étude.

Le lobe le plus fréquemment traité était le lobe supérieur droit (n=4, 36,4%) dans les interventions uniques et le lobe inférieur gauche (n=60, 42,0 %) dans les interventions en deux temps. Le nombre moyen de valves était de $5,6 \pm 2,1$.

Parmi les 154 patients inclus, 8 d'entre eux (5,2 %) ont quitté l'étude avant la visite du 12ème mois (4 décès, 2 retraits de consentement, 1 cas d'ablation de toutes les valves volontaire et 1 cas d'ablation de toutes les valves à la discrétion du médecin).

Sur les 146 patients, 140 (95,9%) avaient effectué la visite du 12ème mois et 6 (4,1 %) avaient manqué la visite du 12ème mois mais étaient restés dans l'étude.

Critère de jugement principal

Au total, une variation du VEMS post-bronchodilatateur ≥ 12 % a été atteinte chez 48,4% (IC_{95%} [38,5% ; 58,2%]) des patients (n=148 ; 96,1%).

Critères de jugement secondaires

Les résultats inhérents aux critères de jugement secondaires et additionnels sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Critère secondaire	À l'inclusion (n=153)	J45 (n=153)	Δ / inclusion (n=153)	% réduction (n=153)
Volume du lobe traité (ml), $m \pm \sigma$	1848,6 $\pm$ 613,4	840,5 $\pm$ 761,2	-1008,2 $\pm$ 737,1	-55,3 $\pm$ 36,3

Critères secondaires	6 mois	Δ / inclusion	12 mois	Δ / inclusion
VEMS post-bronchodilatateur (L), $m \pm \sigma$	0,930 $\pm$ 0,430 (n=148)	0,140 (18,01%) $\pm$ 0,312 (39,66%) (n=148)	0,913 $\pm$ 0,381 (n=148)	0,122 (15,34%) $\pm$ 0,230 (28,31%) (n=148)
Volume résiduel (L), $m \pm \sigma$	4,944 $\pm$ 1,523 (n=152)	-0,488 (-8,11%) $\pm$ 1,278 (23,39%) (n=152)	5,153 $\pm$ 1,521 (n=152)	-0,279 (-4,34%) $\pm$ 1,235 (22,85%) (n=152)
Score mMRC, $m \pm \sigma$	2,1 $\pm$ 1,1 (n=153)	-0,7 $\pm$ 1,2 (n=153)	-2,2 $\pm$ 1,1 (n=153)	-0,6 $\pm$ 1,1 (n=153)
Score total SGRQ, $m \pm \sigma$	50,10 $\pm$ 18,00 (n=150)	- 8,75 $\pm$ 16,17 (n=150)	52,49 $\pm$ 17,23 (n=150)	- 6,37 $\pm$ 16,24 (n=150)

Test de marche 6 min (m), m±σ	337,0 ± 126,8 (n=147)	24 ± 83,2 (n=147)	337,9 ± 125,2 (n=147)	24,8 ± 100 (n=147)
--------------------------------------	--------------------------	----------------------	--------------------------	-----------------------

Critères additionnels	6 mois	Δ / inclusion	12 mois	Δ / inclusion
VEMS post-bronchodilatateur (% prédit), m±σ	37,20 ± 15,29 (n=126)	24,70% ± 12,76% (n=119)	35,87 ± 13,22 (n=120)	17,21% ± 29,62% (n=114)
VEMS pré-bronchodilatateur (L), m±σ	0,922 ± 0,428 (n=103)	0,114 (15,83%) ± 0,254 (33,81%) (n=76)	0,862 ± 0,349 (n=111)	0,093 (11,52%) ± 0,202 (25,12%) (n=78)
VEMS pré-bronchodilatateur (% prédit), m±σ	34,75 ± 14,79 (n=103)	21,61% ± 58,28% (n=75)	32,60% ± 11,73% (n=111)	12,59% ± 26,17% (n=78)
Volume résiduel (% prédit), m±σ	227,44 ± 69,42 (n= 130)	-8,60% ± 23,16% (n= 129)	236,65 ± 63,35 (n= 127)	-5,55% ± 23,15% (n= 126)
Capacité pulmonaire totale (L), m±σ	7,57 ± 1,59 (n= 131)	-0,27 (0,71%) ± 1,35 (39,04%) (n= 130)	7,83 ± 1,72 (n= 129)	-0,03 (3,88%) ± 1,35 (45,10%) (n= 128)
Rapport VR/CPT, m±σ	0,644 ± 0,149 (n= 131)	-0,070 (-6,39%) ± 0,289 (21,40%) (n= 130)	0,648 ± 0,103 (n= 128)	-0,068 (-5,80%) ± 0,283 (16,20%) (n= 127)

Analyses des évènements indésirables graves (EIG)

Un total de 43 EIG ont été signalés par 29 patients (n=154 ; 18,8%) jusqu'à 45 jours après l'intervention. Sur la période > 45 jours à 12 mois, 61 EIG ont été signalés par 43 patients (n=139 ; 30,9%). Il y a eu 1 décès à court terme et 3 décès à long terme.

Le nombre de patients signalant un ou plusieurs évènement(s) respiratoire(s) grave(s) en lien avec la procédure ou le dispositif est présenté dans le tableau ci-dessous :

Évènements indésirables graves	≤ 45 jours (N = 154)		> 45 jours – 12 mois (N = 139)	
	Dispositif	Procédure	Dispositif	Procédure
BPCO, n (%)	4 (2,6%)	2 (1,3%)	5 (3,6%)	1 (0,7%)
Hémoptysie, n (%)	1 (0,6%)	0	0	0
Pneumonie, n (%)	0	0	1 (0,7%)	0
Pneumothorax, n (%)	14 (9,1%)	13 (8,4%)	7 (5,0%)	0
Insuffisance respiratoire, n (%)	0	0	0	0
Migration de valve, n (%)	0	0	0	0
Expectoration de valve, n (%)	0	0	0	0

Commentaires

Les données fournies dans le cadre du rapport d'étude clinique confirment l'impact favorable de la valve ZEPHYR chez les patients atteints d'emphysème sévère notamment concernant les résultats sur l'efficacité respiratoire (VEMS, VR), la capacité fonctionnelle (6MWT) et la qualité de vie (SGQR). Concernant les données liées à la sécurité, les résultats ne remettent pas en cause le profil d'utilisation de la valve ZEPHYR dans le cadre d'une procédure de réduction du volume pulmonaire par

endoscopie chez des patients avec une BPCO (stade III ou IV) mais confirment que la pose de ces valves endobronchiques reste associée à une survenue importante de pneumothorax.

De plus, il s'agit de résultats préliminaires dont l'analyse a pu être réalisée jusqu'à 12 mois de suivi. En l'état, les données fournies ne répondent que partiellement à la demande initiale quant à l'obtention de données cliniques sur le long terme (>12 mois).

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans l'étude contrôlée randomisée de **Buttery et al.** sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

Description des évènements	Groupe CRVP				Groupe RVPE			
	Patients, n (%)		Événements, n		Patients, n (%)		Événements, n	
	<30j	1-12 mois	<30j	1-12 mois	<30j	1-12 mois	<30j	1-12 mois
Hémoptysies	1 (2,9%)	0	1	0	2 (4,3%)	2 (4,3%)	2	2
Hémoptysies graves	0	0	0	0	0	0	0	0
Décès	0	1 (2,9%)	0	1	1 (2,2%)	0	1	0
Exacerbations BPCO nécessitant hospitalisation	2 (5,9%)	1 (2,9%)	2	1	2 (4,3%)	7 (15,2%)	2	7
Exacerbations BPCO nécessitant ventilation	0	0	0	0	1 (2,2%)	0	1	0
Exacerbations BPCO nécessitant séjour en soins intensifs	0	0	0	0	0	0	0	0
Exacerbations BPCO prises en charge à domicile	8 (23,5%)	3 (8,8%)	10	3	9 (19,6%)	6 (13,0%)	19	6
Pneumonie	0	1 (2,9%)	0	1	2 (4,3%)	1 (2,2%)	2	2
Pneumothorax	-	-	-	-	14 (30,4%)	1 (2,2%)	14	1
Fuite d'air post-chirurgicale	4 (11%)	0	5	0	-	-	-	-
Défaillance respiratoire	1 (2,9%)	0	1	0	0	0	0	0
Emphysème sous-cutané	12 (35,3%)	0	12	0	1 (2,2%)	0	1	0
Migration de valves	-	-	-	-	2 (4,3%)	0	2	0
Retrait de valves	-	-	-	-	2 (4,3%)	1 (2,2%)	3	1
Autres procédures répétées	2 (4,3)	0	2	0	5 (10,9)	0	5	0
Durée de séjour post-intervention prolongée	11 (32,4)	-	-	-	13 (28,3)	-	-	-

Concernant l'étude de **Dransfield et al.**, aucun évènement indésirable n'a été décrit dans la publication.

Les événements indésirables survenus dans l'étude contrôlée randomisée de **Eberhardt et al.** sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

Description des évènements	≤ 30 jours				1 mois à 6 mois				>6 mois à 12 mois	
	ZEPHYR		Contrôle		ZEPHYR		Contrôle		ZEPHYR	
	El, n	Pa-tients (%)	El, n	Pa-tients (%)	El, n	Pa-tients (%)	El, n	Pa-tients (%)	El, n	Pa-tients (%)
EIG respiratoire	20	44,2%	1	1%	19	34,9%	17	26%	17	30,2%
Pneumothorax	10	23,3%	0	0	2	4,7%	0	0	1	2,3%
Exacerbation BPCO	6	14%	1	1%	12	18,6%	10	20%	9	16,3%
Dislocation ou migration de la valve	2	2,3%	0	0	2	4,6%	0	0	2	4,6%
Dyspnée	1	2,3%	0	0	2	4,7%	0	0	1	2,3%
Bronchite purulente	1	2,3%	0	0	0	0	1	2%	1	2,3%
Pneumonie	0	0	0	0	1	2,3%	2	4%	0	0
Œdème pulmonaire cardiogénique	0	0	0	0	0	0	1	2%	0	0
Hypercapnie	0	0	0	0	0	0	3	6%	0	0
Infection pulmonaire	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2,3%
Transplantation pulmonaire	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2,3%

Les événements indésirables survenus dans l'étude de **Egenod et al.** et de la revue systématique de **Labarca et al.**, relevant du critère de jugement secondaire, sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

Les événements indésirables survenus dans le rapport d'étude clinique de l'étude post-inscription ZEPHYR sont détaillés ci-dessous :

Un total de 118 EI a été signalé par 75 patients (n=154 ; 48,7%) jusqu'à 45 jours après l'intervention. Sur la période > 45 jours à 12 mois, 218 EI ont été signalés par 105 patients (n=139 ; 75,5%). Le détail des événements respiratoires est précisé dans le tableau suivant :

Évènement indésirable	≤ 45 jours (N = 154)	> 45 jours – 12 mois (N = 139)
BPCO, n (%)	21 (13,6%)	57 (41,0%)
Hémoptysie, n (%)	6 (3,9%)	6 (4,3%)
Pneumonie, n (%)	1 (0,6%)	5 (3,6%)
Pneumothorax, n (%)	17 (11,0%)	8 (5,8%)
Insuffisance respiratoire, n (%)	0	1 (0,7%)
Migration de valve, n (%)	0	1 (0,7%)
Expectoration de valve, n (%)	0	0

Matériorigilance

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur pour la valve endobronchique ZEPHYR concernent la période s'étalant de 2018 à 2022 :

- En France, l'incidence est de 0,64%. Les principaux événements indésirables observés concernent : des cas de pneumothorax (n=30) ou des décès (n=2) ;
- En Europe (dont France), une incidence de 0,21%. Les principaux événements indésirables observés concernent : des cas de pneumothorax (n=41), des cas d'aile de dimensionnement arrachée (n=9) ou des décès (n=4) ;
- Dans le Monde, une incidence de 0,72%. Les principaux événements indésirables observés concernent : des cas de pneumothorax (n=406), des cas d'aile de dimensionnement arrachée (n=67) ou des décès (n=48).

4.1.1.5 Données manquantes

Des données permettant d'évaluer la capacité d'exercice, la qualité de vie, les fonctions respiratoires et les événements indésirables des patients implantés avec les valves endobronchiques ZEPHYR sur le long terme (>12 mois) restent manquantes.

4.1.1.6 Bilan des données

Au total, par rapport à la précédente évaluation, 6 nouvelles études spécifiques de la valve ZEPHYR ont été analysées :

- L'étude contrôlée randomisée de Buttery et *al.* qui compare les valves endobronchiques ZEPHYR à la chirurgie ne démontre pas de différence significative entre les 2 techniques de réduction du volume pulmonaire mais permet néanmoins d'observer un impact favorable sur la qualité de vie après l'intervention (différence de score i-BODE = -0,82 à -1,10) ;
- Les publications de Dransfield et *al.* et Eberhardt et *al.* fournissent des données complémentaires jusqu'à 1 an de suivi d'ECR précédemment évaluées comparant les valves endobronchiques ZEPHYR au traitement médical optimal. Les données analysées montrent une amélioration de la qualité de vie (EXACT-PRO, SGRQ et CAT) et des paramètres respiratoires (VEMS, VR) des patients ayant reçu des valves ZEPHYR ;
- La revue systématique de Labarca et *al.* montre un impact favorable de la valve ZEPHYR sur les paramètres respiratoires (VEMS, VR, SGRQ) des patients avec un emphysème sévère corrélé cependant à un risque important de pneumothorax (RR =6,32) ;
- L'étude observationnelle française de Egenod et *al.* apporte des données concernant la possibilité de réaliser en 2 étapes une procédure de réduction pulmonaire par endoscopie avec une valve ZEPHYR et montre une absence d'augmentation du risque de survenue de pneumothorax ;
- Les résultats intermédiaires à 1 an de l'étude post-inscription ZEPHYR montrant une amélioration sur les paramètres respiratoires (environ 50% des patients avec VEMS post-bronchodilatateur ≥ 12 % à 1 an), la capacité fonctionnelle (6MWT) et la qualité de vie (SGQR) des patients implantés. Les données analysées permettent également d'objectiver un taux de pneumothorax important (9%) lié à l'implantation de la valve ZEPHYR.

En conclusion, les données confirment l'intérêt clinique de la valve ZEPHYR en termes d'évolution du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), de qualité de vie sur le score SGRQ et d'exercice physique sur le test de marche de 6 min jusqu'à 1 an de suivi. Toutefois, ces bénéfices sont à mettre en balance avec la survenue d'environ 6 fois plus d'événements

indésirables respiratoires graves (pneumothorax et pneumonies principalement) chez les patients implantés avec les valves ZEPHYR et déjà observés dans les précédentes évaluations.

De plus, les données en termes d'efficacité et de sécurité sur le long terme (> 1 an) restent manquantes. À cet effet, les résultats définitifs de l'étude post-inscription seront nécessaires pour permettre une évaluation de l'impact de la valve ZEPHYR à long terme.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge du patient ayant une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) s'articule autour d'un traitement systématique associant l'arrêt du tabac, la prévention d'une exposition respiratoire aux polluants, la vaccination antigrippale et antipneumococcique ainsi que l'éducation thérapeutique et de la mise en place d'autres traitements en fonction de la symptomatologie du patient²³.

Les principaux traitements sont les bronchodilatateurs. Les β -2 agonistes et anticholinergiques de courte durée sont pris à la demande en première intention en cas de dyspnée ou de limitation d'exercice²³.

En cas de persistance des symptômes malgré l'utilisation pluriquotidienne des bronchodilatateurs de courte durée d'action, un traitement symptomatique continu par les bronchodilatateurs de longue durée d'action est nécessaire. Ce traitement de fond est indiqué pour des patients à partir du stade II (modéré ; $50\% \leq \text{VEMS} < 80\%$)²³.

L'association de bronchodilatateurs de longue durée et de glucocorticostéroïdes inhalés n'est recommandée que pour des patients au stade III (sévère) ayant un VEMS < 50%, en cas d'antécédents d'exacerbations fréquentes et de symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu²³.

L'oxygénothérapie de longue durée (≥ 15 heures par jour) pourra être proposée aux patients en hypoxémie sévère (stade IV) avec une $\text{PaO}_2 < 55$ mmHg ou une PaO_2 entre 56 et 59 mmHg si des signes d'hypoxie tissulaire sont associés²⁴.

Une ventilation mécanique à domicile peut être initiée chez les patients ayant une forme sévère de la maladie, en situation d'échec d'une oxygénothérapie de longue durée, avec une hypercapnie diurne > 55 mmHg et une instabilité clinique attestée par des hospitalisations pour exacerbation²⁵.

Les techniques chirurgicales de traitement de l'emphysème sont restreintes à des indications limitées²⁶. La chirurgie de réduction de volume pulmonaire s'adresse plus particulièrement aux patients ayant un phénotype prédominant d'emphysème avec une distension sévère²⁷.

La transplantation pulmonaire est indiquée pour les stades les plus sévères de la BPCO très sévère²⁷.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au système de valves endobronchiques ZEPHYR dans la prise en charge de l'emphysème pulmonaire sévère

²³ Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins – Broncho-pneumopathie chronique obstructive. Saint-Denis La Plaine. 2014. Actualisation novembre 2019.

²⁴ Haute Autorité de Santé. Evaluation des dispositifs médicaux et des prestations associées pour l'oxygénothérapie à domicile. Saint-Denis La Plaine. 2012.

²⁵ Haute Autorité de Santé. Ventilation mécanique à domicile. Saint-Denis La Plaine. 2012.

²⁶ Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al, Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary, Eur Respir J 2017;49(3)

²⁷ GOLD 2024. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Report 2024

(BPCO de stade III) ou très sévère (BPCO de stade IV), hétérogène ou homogène, du lobe supérieur et/ou inférieur, chez des patients très distendus (VR>175 %), avec une ventilation collatérale nulle à minimale, handicapés dans leur vie quotidienne (Score ≥ 2 au questionnaire modifié *du Medical Research Council*), sans comorbidités sévères et/ou instables, ayant bénéficié d'une réadaptation respiratoire, et sous traitement médical optimal.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est, selon la définition du *Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) « une maladie fréquente, qui peut être prévenue et traitée, caractérisée par la persistance de symptômes respiratoires et une gêne à l'écoulement de l'air secondaires à des anomalies des voies aériennes et/ou des alvéoles résultant d'une exposition importante à des particules ou gaz nocifs ».

Pour les patients, la BPCO est une source majeure de handicap à cause de la dyspnée, la limitation d'activité, les exacerbations, le risque d'insuffisance respiratoire chronique et les manifestations extra-respiratoires qu'elle entraîne. Les exacerbations de BPCO représentent la complication la plus fréquente, parfois mortelle, de la maladie. Selon Santé publique France, plus de 18 000 décès par an seraient liés à la BPCO²⁸.

La BPCO est une affection grave engageant le pronostic vital.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est la première cause d'insuffisance respiratoire chronique grave en France.

Entre 5% et 10% de la population de plus de 45 ans serait atteinte de BPCO²⁹, soit 1,6 à 3,2 millions d'adultes de plus de 45 ans³⁰. Les formes sévères (stades III et IV de la BPCO) représenteraient 10 à 15% des BPCO, soit 160 000 à 475 000 patients.

Les stades les plus sévères de la BPCO sont pris en charge par l'Assurance Maladie en affection de longue durée (ALD 14 Bronchite chronique, sans précision et ALD 99 pour les causes d'insuffisance respiratoire non classée ailleurs). Ces deux ALD regroupent d'autres affections respiratoires comme l'asthme et l'embolie pulmonaire. Sur la base des chiffres disponibles auprès de l'Assurance Maladie et après extrapolation à tous les régimes de l'AM, environ 190 000 patients seraient pris en charge en 2022 au titre de ces ALD³¹.

²⁸ BPCO et insuffisance respiratoire chronique. Santé Publique France (Mis à jour le 27 juin 2019). [BPCO et insuffisance respiratoire chronique – Santé publique France \(santepubliquefrance.fr\)](https://www.santepubliquefrance.fr/fr/bpc-et-insuffisance-respiratoire-chronique) [consulté le 14/06/2024]

²⁹ Fuhrman C, Delmas MC; pour le groupe épidémiologie et recherche clinique de la SPLF. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease in France. *Rev Mal Respir.* 2010;27:160-8. 13

³⁰ Calcul effectué sur la base de 32,1 millions d'habitants de plus de 45 ans – Données INSEE (lien : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381474>)

³¹ Effectif, prévalence et caractéristiques des bénéficiaires d'une ALD en 2022. Assurance Maladie (lien : <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/prevalence-beneficiaires-ald>) [consulté le 14/06/2024]

4.2.3 Impact

Selon le GOLD²⁷, il existe plusieurs techniques de réduction du volume pulmonaire par bronchoscopie intégrant notamment les stents de dérivation des voies aériennes, les valves endobronchiques unidirectionnelles, les systèmes de spirales endobronchiques, ou encore l'ablation thermique. En France, seules les valves endobronchiques sont admises au remboursement et représentent donc la seule alternative au traitement médical optimal pour la prise en charge de l'emphysème pulmonaire sévère (BPCO de stade III) ou très sévère (BPCO de stade IV).

La chirurgie de réduction du volume pulmonaire représente pour les patients emphysémateux sévères et fortement distendus une option thérapeutique à discuter avec les patients présentant une altération sévère de la capacité d'exercice et de qualité de vie. Cette option a toutefois des indications plus restreintes que les techniques endoscopiques, étant réservée généralement aux formes très hétérogènes à distension apicale prédominante.

Dans ce contexte, le dispositif ZEPHYR répond à un besoin thérapeutique non couvert.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité de l'emphysème sévère et très sévère dans la population, le système de valves endobronchiques ZEPHYR a un intérêt de santé publique.

4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service rendu (SR) est suffisant pour le renouvellement d'inscription de ZEPHYR sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande le maintien d'une inscription sous nom de marque dans les indications suivantes :

Traitement de l'emphysème pulmonaire sévère (BPCO de stade III) ou très sévère (BPCO de stade IV), hétérogène ou homogène, du lobe supérieur et/ou inférieur, chez des patients très distendus (VR>175 %), avec une ventilation collatérale nulle à minimale, handicapés dans leur vie quotidienne (Score ≥ 2 au questionnaire modifié du *Medical Research Council*), sans comorbidités sévères et/ou instables, ayant bénéficié d'une réadaptation respiratoire, et sous traitement médical optimal.

5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)

5.1 Spécifications techniques minimales

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

La Commission recommande le maintien d'un encadrement de l'acte associé au titre des dispositions de l'article L.1151-1 du code de la santé publique selon les critères définis par l'arrêté du 17 avril 2024

limitant la pratique de l'acte de pose de valves et spirales intrabronchiques par endoscopie à certains établissements de santé³².

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, la valve endobronchique ZEPHYR est IRM compatible sous conditions. Les conditions de sécurité émises par le fabricant sont les suivantes :

- Champ magnétique statique de 3 Tesla maximum,
- Gradient spatial maximal du champ magnétique de 720 Gauss/cm au maximum,
- Débit d'absorption spécifique (DAS) moyenné au corps entier sous système RM de 4 W/kg maximum pour 15 min d'acquisition (c-à-d, par séquence d'acquisition),
- Mode opératoire du système RM sous niveau de contrôle 1.

Échauffement lié à l'IRM : les tests réalisés pour déterminer l'échauffement de la valve endobronchique ZEPHYR dans le cadre d'un examen par IRM à la puissance de 3 Tesla, utilisant une antenne corps entier avec un DAS moyenné au corps entier de 2,9 W/kg (c-à-d, avec une valeur moyennée au corps entier de 2,7 W/kg mesurée par calorimétrie) ont montré que l'élévation maximale de la température observée dans ces conditions spécifiques était de + 1,8°C.

La Commission souligne l'importance des informations données au patient selon la réglementation en vigueur pour les dispositifs médicaux implantables (règlement européen 2017/745, articles R.1112-1-2, R.5212-38 et R.5212-40 du code de la santé publique)³³.

6. Amélioration du Service rendu (ASR)

6.1 Comparateur retenu

Au regard de la stratégie thérapeutique de l'emphysème pulmonaire sévère et très sévère, des recommandations et des études cliniques comparatives fournies, seul le traitement médical optimal, prenant en compte l'exhaustivité des traitements pharmacologiques disponibles, l'oxygénothérapie, la réadaptation respiratoire, le sevrage tabagique et la ventilation non invasive apparaît comme le seul comparateur pertinent.

Comparateur : Traitement médical optimal seul, prenant en compte l'exhaustivité des traitements pharmacologiques disponibles, l'oxygénothérapie, la réadaptation respiratoire, le sevrage tabagique et la ventilation non invasive.

6.2 Niveau d'ASR

Les données comparatives disponibles rapportent une amélioration de la fonction respiratoire évaluée par le VEMS, de la qualité de vie évaluée par le score SGRQ et de la capacité d'exercice évaluée par le test de marche de 6 minutes, chez les patients traités avec les valves ZEPHYR par rapport aux

³² Arrêté du 17 avril 2024 limitant la pratique de l'acte de pose de valves et spirales intrabronchiques par endoscopie à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique, publié au Journal Officiel de la République Française le 18/04/2024. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000049430007> [consulté le 14/06/2024]

³³ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDiMTS. HAS. 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264825/fr/evaluation-de-la-compatibilite-irm-des-dispositifs-medicaux-implantables-par-la-cnedimts [consulté le 14/06/2024]

patients traités par traitement médical optimal seul. La Commission considère que cette amélioration est cliniquement pertinente.

Ces bénéfices sont à mettre en balance avec la survenue de près de 6 fois plus d'événements indésirables, chez les patients traités par les valves ZEPHYR par rapport aux groupes contrôles. Il s'agit principalement de pneumothorax et de pneumonies.

Les résultats disponibles à 1 an confirment ce profil d'efficacité et de sécurité avec les valves ZEPHYR par rapport aux patients traités par traitement médical seul.

La Commission s'est prononcée pour une amélioration modérée du Service rendu (ASR III) de ZEPHYR par rapport au traitement médical optimal seul, prenant en compte l'exhaustivité des traitements pharmacologiques disponibles, l'oxygénothérapie, la réadaptation respiratoire, le sevrage tabagique et la ventilation non invasive.

7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations avec notamment la transmission des résultats finaux de l'étude post-inscription ZEPHYR (NCT04517916).

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

9. Population cible

La population cible correspond aux patients avec un emphysème pulmonaire sévère (BPCO de stade III) ou très sévère (BPCO de stade IV), hétérogène ou homogène, du lobe supérieur et/ou inférieur, chez des patients très distendus ($VR > 175\%$), avec une ventilation collatérale nulle à minimale, handicapés dans leur vie quotidienne (Score ≥ 2 au questionnaire modifié du *Medical Research Council*), sans comorbidités sévères et/ou instables, ayant bénéficié d'une réadaptation respiratoire, et sous traitement médical optimal.

Les données épidémiologiques disponibles rapportent qu'entre 5% et 10% de la population de plus de 45 ans serait atteinte de BPCO^{29,30}. Les formes sévères (stades III et IV de la BPCO) représenteraient 10 à 15% des BPCO, soit 160 000 à 475 000 patients.

Plusieurs études disponibles (BelieVerHIFI, TRANSFORM, STELVIO, LIVE, IMPACT) ont permis d'estimer qu'un patient sur deux ne sera pas éligible à l'implantation de valves endobronchiques du fait de la présence d'une ventilation collatérale ou d'une comorbidité sévère.

Cependant, la proportion de patient dits « très distendus » ($VR > 175\%$) et handicapés dans leur vie quotidienne (Score ≥ 2 au questionnaire modifié du *Medical Research Council*) reste en revanche difficilement quantifiable.

Dans ce contexte, en se basant sur un avis d'expert, la population de patients avec un emphysème pulmonaire sévère ou très sévère, hétérogène ou homogène, du lobe supérieur et/ou inférieur, très distendue, avec une ventilation collatérale nulle à minimale, handicapée dans la vie quotidienne, sans comorbidités sévères et/ou instables, ayant bénéficiée d'une réadaptation respiratoire, et sous traitement médical optimal, serait d'environ 1000 patients par an.

À titre informatif, une requête sur la plateforme logicielle DIAMANT³⁴ a été réalisée afin d'estimer le nombre distinct de patients ayant reçu au moins 1 valve endobronchique ZEPHYR (code LPP 3103663) entre 2020 et 2023, l'arrêté d'inscription au Journal officiel ayant été publié en 2020.

	2020	2021	2022	2023
Nombre total de patients ayant reçu au moins 1 valve endobronchique ZEPHYR	99	263	299	308

Au total, en l'absence de données épidémiologiques précises et sur avis d'expert, la population cible est estimée à 1 000 patients par an.

³⁴ La plateforme logicielle DIAMANT collecte des informations provenant de diverses sources de données de santé, les stocke et les restitue dans des tableaux de bord consultables au travers d'un portail.

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

Référence	Étude Buttery et al. Buttery SC, Banya W, Bilancia R, et al. Lung volume reduction surgery versus endo-bronchial valves: a randomised controlled trial. Eur Respir J. 2023;61(4):2202063. Published 2023 Apr 27.
Type de l'étude	Étude contrôlée randomisée multicentrique en simple aveugle
Date et durée de l'étude	Du 16 septembre 2016 au 22 juillet 2019.
Objectif de l'étude	Comparer la procédure de réduction du volume pulmonaire par voie chirurgicale (CRVP) à la procédure de réduction du volume pulmonaire par endoscopie (RVPE) avec les valves ZEPHYR en termes de sécurité, à 12 mois de suivi.
Méthode	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : – Une obstruction significative du débit d'air caractérisée par un volume expiratoire forcé en 1s (VEMS) < 60 % de la valeur prédite, – Une distension caractérisée par une capacité pulmonaire totale (CPT) > 100 % de la valeur prédite et un volume résiduel (VR) > 170 % de la valeur prédite, – La présence d'un emphysème hétérogène, – Une absence de ventilation collatérale (>90 % de fissures interlobaires et une évaluation négative de CHARTIS). Critères d'exclusion : – Tabagisme dans les 3 mois précédant le recrutement dans l'étude, – Fibrose pulmonaire ou autre comorbidité majeure, – PaO₂ < 7.0kPa, – PaCO₂ > 7kPa, – Fissures interlobaires non intactes objectivées par tomodensitométrie, – Présence de ventilation collatérale évaluée par CHARTIS.
Cadre et lieu de l'étude	Royaume-Uni : Hôpital Royal Brompton (Londres), Hôpital Glenfield (Leicester), Hôpital St Bartholomew (Londres), Hôpital Northern General Hospital (Sheffield) et Hôpital national Golden Jubilee (Glasgow).
Produits étudiés	Groupe RVPE : valves endobronchiques ZEPHYR Groupe CRVP : chirurgien thoracique sous anesthésie générale
Critère de jugement principal	Score i-BODE : différence de score entre les 2 techniques de réduction du volume pulmonaire sur à 12 mois de suivi.
Critères de jugement secondaires	Les critères de jugement secondaires étaient multiples : – La qualité de vie liée à la santé au travers du score <i>COPD Assessment Test</i> (CAT), – Les activités physiques au travers du score <i>PROactive Physical Activity in COPD</i> (c-PPAC), comprenant : évaluation de l'activité physique et difficulté à accomplir, – Le VR (% prédit), – L'indice de masse sans graisse (FFMI), – Les données relatives à la morbidité liée à l'intervention avec : – La durée du séjour à l'hôpital, – Les jours de drainage pleural intercostal, – Les jours passés en soins intensifs et – La nécessité d'une intervention supplémentaire, y compris pour un pneumothorax et d'autres complications.
Taille de l'échantillon	Hypothèse de calcul basée sur une différence attendue du score i-BODE entre les groupes de 1,5 point pour être considérée comme suffisamment importante pour influencer la prise de décision clinique. Sur base d'un écart-type de 1,8 relatif au changement au niveau du score i-BODE, avec un niveau de signification de 5 % et une puissance statistique de 90 %, l'étude doit comprendre 34 participants dans chaque groupe, et, en tenant compte d'un taux d'abandon de 10%, l'objectif de recrutement est de 76 participants.

Méthode de randomisation	La randomisation a été effectuée par un coordinateur de l'essai dans chaque centre, sur une base 1:1, à l'aide d'une séquence aléatoire générée par Les données sur le critère de jugement principal ont été collectées par un évaluateur n'ayant aucune connaissance de la procédure appliquée aux participants.
Méthode d'analyse des résultats	Les différences de résultats entre les groupes ont été analysées à l'aide du test-t indépendant en cas de distribution normale, ou du test de Wilcoxon (Mann-Whitney) dans le cas contraire. L'effet du traitement a été rapporté comme la différence entre les moyennes associées avec des intervalles de confiance à 95% ou l'estimation de Hodges-Lehman associés avec des intervalles de confiance à 95%. Une analyse de sensibilité, dans laquelle les données manquantes ont été imputées selon l'hypothèse des données manquantes au hasard (MAR), a été réalisée, en imputant les données pour toutes les variables ayant des données manquantes. Ces valeurs ont été remplacées par imputation multiple

Résultats

Nombre de sujets analysés	163 patients sélectionnées dont 88 inclus : – Groupe RVPE : n =47, – Groupe CRVP : n = 41			
Durée du suivi	12 mois			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques	Population totale (n=88)	CRVP (n=41)	RVPE (n=47)
	Age (années), m±σ	64,6±7,7	65,2±7,9	64,0±7,6
	Homme, n (%)	46 (52,3)	19 (46,3)	27 (57,4)
	Exacerbations, médiane (IQ)	2 (1–3)	1,5 (1–2,5)	3 (1–4)
	Fréquentation des services d'urgence, médiane (IQ)	0 (0–1)	0 (0–0)	0 (0–1)
	Admission à l'hôpital,médiane (IQ)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–1)
	Jours d'hospitalisation, médiane (IQ)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–1)
	Oxygénothérapie à long terme, médiane (IQ)	1 (1,1)	0 (0,0)	1 (2,1)
	Utilisation ambulatoire d'oxygène, n (%)	8 (9,1)	5 (12,2)	4 (8,5)
	Score i-BODE, m±σ	5,9±1,5	5,9±1,4	5,9±1,6
	IMC (kg/m²), m±σ	23,7±3,7	23,8±3,9	23,6±3,5
	VEMS (% prédit), m±σ	31,0±7,9	32,0±7,7	30,2±8,0
	MRC score de dyspnée, médiane (IQ)	4 (3–4)	4 (4–4)	4 (3–4)
	6MWT distance (m), médiane (IQ)	210 (125–265)	200 (130–260)	210 (120–270)
	Résultats inhérents au critère de jugement principal	Concernant l'évolution du score i-BODE à 12 mois de suivi, une amélioration a été observée dans les 2 groupes : – CRVP (n=21) = -1,10 ±1,44, – RVPE (n=28) = -0,82 ±1,61. Néanmoins, aucune différence significative entre les deux groupes n'a été observée : effet du traitement= -0,27 IC _{95%} [-0,62 ; 1,17], p = 0,54. Aucune différence n'a été signalée entre les deux groupes pour chacune des quatre mesures individuelles qui composent l'index i-BODE.		
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires				
Critères évalués	Groupe CRVP	Groupe RVPE		
IMC (kg/m²), m±σ	0,10±1,83 (n=22)	0,74±1,57 (n=35)		
VEMS (% prédit), m±σ	1,1±9,1 (n=24)	4,5±6,8 (n=33)		

Dyspnée MRC, m±σ	-0,65±0,89 (n=26)	-0,33±0,97 (n=36)
Test marche 6-min, m±σ	27,9±60,7 (n=22)	-4,8±73,8 (n=32)
VR (%prédit), médiane (IQ)	-36,1 (-54,6 ; -10) (n=19)	-30,1 (-53,7 ; -9) (n=27)
Score CAT, médiane (IQ)	-7 (-11 ; -1) (n=25)	-1 (-3 ; -3) (n=234)
FFMI (kg/m²), médiane (IQ)	-0,79 (-3,67 ; -1,44) (n=219)	0,46 (-1,84 ; -1,89) (n=218)
Score c-PPAC, m±σ	18,3±17,3	16,1±16,9
Nombre de pas / jours, médiane (IQ)	-478.5 (-1166 ; -1102)	543 (-226 ; -1332)
Durée de séjour (jours), médiane (IQ)	9 (16,5)	3 (2)

Effets indésirables

Description des événements	Groupe CRVP				Groupe RVPE			
	Patients, n (%)		Événements, n		Patients, n (%)		Événements, n	
	<30j	1-12 mois	<30j	1-12 mois	<30j	1-12 mois	<30j	1-12 mois
Hémoptysies	1 (2,9%)	0	1	0	2 (4,3%)	2 (4,3%)	2	2
Hémoptysies graves	0	0	0	0	0	0	0	0
Décès	0	1 (2,9%)	0	1	1 (2,2%)	0	1	0
Exacerbations BPCO nécessitant hospitalisation	2 (5,9%)	1 (2,9%)	2	1	2 (4,3%)	7 (15,2%)	2	7
Exacerbations BPCO nécessitant ventilation	0	0	0	0	1 (2,2%)	0	1	0
Exacerbations BPCO nécessitant séjour en soins intensifs	0	0	0	0	0	0	0	0
Exacerbations BPCO prises en charge à domicile	8 (23,5%)	3 (8,8%)	10	3	9 (19,6%)	6 (13,0%)	19	6
Pneumonie	0	1 (2,9%)	0	1	2 (4,3%)	1 (2,2%)	2	2
Pneumothorax	-	-	-	-	14 (30,4%)	1 (2,2%)	14	1
Fuite d'air post-chirurgicale	4 (11%)	0	5	0	-	-	-	-
Défaillance respiratoire	1 (2,9%)	0	1	0	0	0	0	0
Emphysème sous-cutané	12 (35,3%)	0	12	0	1 (2,2%)	0	1	0
Migration de valves	-	-	-	-	2 (4,3%)	0	2	0
Retrait de valves	-	-	-	-	2 (4,3%)	1 (2,2%)	3	1

Autres procédures répétées	2 (4,3)	0	2	0	5 (10,9)	0	5	0
Durée de séjour post-intervention prolongée	11 (32,4)	-	-	-	13 (28,3)	-	-	-

Commentaires

Il s'agit d'une étude de bonne qualité méthodologie montrant un impact favorable de la réduction du volume pulmonaire par chirurgie ou avec la valve ZEPHYR sur l'espérance de vie des patients avec un emphysème pulmonaire. Toutefois, aucune différence significative n'a été démontrée entre les 2 techniques. Les principales limites de cette étude reposent sur l'absence de double aveugle, représentant un facteur de confusion, ainsi que le profil des patients inclus (nécessité d'être éligible aux 2 techniques de traitement) limitant l'extrapolation des résultats à la population générale.

ZEPHYR, 25 juin 2024

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr